

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑮ 公開特許公報(A)

昭60-123417

⑯ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑰ 公開 昭和60年(1985)7月2日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑱ 発明の名称 薬物投与部材

⑲ 特 願 昭58-231782

⑳ 出 願 昭58(1983)12月7日

㉑ 発 明 者	大 塚	三 郎	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉒ 発 明 者	伊 藤	祐 輔	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉓ 発 明 者	徳 田	祥 一	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉔ 発 明 者	木 之 下	隆 士	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉕ 出 願 人	日東電気工業株式会社			茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

薬物投与部材

2. 特許請求の範囲

(1) 実質的に透湿性を有しない担持体上に、常温で粘着性を有する薬物含有の感圧性接着剤層を直接的又は間接的に設けてなる部材において、該感圧性接着剤層が常温で粘着性を有し且つ水不溶性の高分子物質と、エチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質及び/又は多糖類と、経皮吸収性薬物を必須成分として構成されていることを特徴とする薬物投与部材。

(2) 常温で粘着性を有し且つ水不溶性の高分子物質がガラス転移温度 $-70 \sim -10^{\circ}\text{C}$ を有する未架橋物質である特許請求の範囲第1項記載の薬物投与部材。

(3) エチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質がポリビニルアルコール、変性ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリ(メタ)アクリル酸ナトリウム

、ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体の群から選ばれた少なくとも一種である特許請求の範囲第1項記載の薬物投与部材。

(4) 多糖類がセルロースエーテル誘導体、デンプン、プルラン、寒天、デキストリンの群から選ばれた少なくとも一種である特許請求の範囲第1項記載の薬物投与部材。

3. 発明の詳細な説明

本発明は経皮吸収性薬物を体内に投与するための薬物投与部材に関するものであり、詳しくは皮膚面に直接貼付し、局所性疾患又は全身性疾患の治療を目的として経皮的に薬物を体内へ投与するための薬物投与部材に関するものである。

従来、疾患治療を目的とした薬物の体内投与方法としては、経口による投与、注射による直接投与が主流であったが、肝臓による第一次代謝や、長時間に亘る有効血中濃度の維持、大量投与による副作用などの問題点から、近年テープ製剤を皮膚面に貼着することによる薬物の経皮投与が種々提案されている。これらのテープ製剤を構成する

基材物質としては、主に皮膚接着性を有する天然ゴム系、合成ゴム系、アクリル系の如き高分子物質が使用されているが、薬理効果や皮膚刺激性、薬物の分解抑制などの面で未だ満足ゆくものが得られていないのが現状である。また、これらを解消する目的で皮膚浸透剤、湿潤剤、酸化防止剤の如き添加剤を併用しているが、皮膚接着性の低下など新たな問題点が生じ、望ましい結果が得られていない。

更に、他の基材物質として合成ゴム—軟油などからなる油性ゲル、アクリル酸ナトリウムやポリビニルアルコールの如き水溶性高分子—水からなる水性ゲルを利用したものが提案されているが、前者のものは初期接着性は優れるものの、汗分などの吸湿性に劣るため長期の皮膚接着性が劣り、皮膚への密着性不良のために治療に充分な薬効を期待し難い。また後者のものは基材物質からの薬物放出は良好であるが、薄膜化した際の保型性、皮膚接着性、薬物の溶解・分散性に難があり外科用テープなどの補助手段での固定が必要であった。

本発明に用いられる常温で粘着性を有し且つ水不溶性の高分子物質は、本発明の薬物投与部材を疾患治療のために皮膚面へ直接的に貼付適用した際、薬物含有の感圧性接着剤層に充分な皮膚接着性と密封包帯効果（いわゆる ODT 効果）を与え、更に薬物に応じてその拡散移動を望ましい速度で可能とする基剤であり、例えばシリコンゴム、ポリイソブレンゴム、ポリブテンゴム、スチレン—ブタジエンゴム、スチレン—イソブレン—スチレンブロック共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴムの如きゴム系高分子物質、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル系重合体の如きビニル系高分子物質、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主成分単量体としたポリ（メタ）アクリレート系高分子物質、ポリアミド系高分子物質などが挙げられ、これらは水溶性であってもよい。更にこれらの高分子物質は架橋剤による薬物の分解を排除する観点から未架橋タイプのものを使用することが望ましい。上記高分子物質のうち、含有する薬物の分解に対する安定性や薬物投与部材の

本発明者らは、これらの欠点を解消するために鋭意検討を重ねた結果、天然ゴム、合成ゴム、アクリル系重合体などの常温で粘着性を有し、且つ水不溶性の高分子物質に特定の水溶性高分子物質及び経皮吸収性薬物を配合した薬物投与部材が、感圧性接着剤としての皮膚接着性、凝集性、保型性、薬物の分解抑制性（薬物安定性）と、水溶性高分子物質による水性ゲル様の吸水性、皮膚湿潤性、薬物放出性を兼ね、非常に優れた密着性によって望ましい薬理効果が得られることを見出し、本発明に至ったものである。

即ち、本発明は実質的に透湿性を有しない担持体上に、常温で粘着性を有する薬物含有の感圧性接着剤層を直接的又は間接的に敷けてなる部材において、該感圧性接着剤層が常温で粘着性を有し且つ水不溶性の高分子物質と、エチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質及び／又は多糖類と、経皮吸収性薬物を必須成分として構成されていることを特徴とする薬物投与部材を提供するものである。

皮膚接着性を考慮すると、特にポリ（メタ）アクリレート系高分子物質が好ましく、高分子化が可能で且つ常温で粘着性を付与出来る単量体として、例えばアクリル酸エチルエステル、（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸ペンチルエステル、（メタ）アクリル酸ヘキシルエステル、（メタ）アクリル酸ヘプチルエステル、（メタ）アクリル酸オクチルエステル、（メタ）アクリル酸ノニルエステル、（メタ）アクリル酸デシルエステル、（メタ）アクリル酸トリデシルエステルなどが挙げられ、これらはアルキル基が直鎖状又は分岐^{分岐}であってもよく、また一種又は二種以上併用してもよいものである。また上記単量体と共重合可能で凝集性及び皮膚接着性を向上させ、且つ水溶性高分子物質又は多糖類との相溶性を高める目的で、（メタ）アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、クロトン酸、（メタ）アクリル酸 2-ヒドロキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸 2-ヒドロキシプロピルエステル、

アクリロニトリルの如き官能性単量体や、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルの如きビニル系単量体を共重合することも出来る。

前記高分子物質は常温で粘着性を有するものが選ばれるが、ガラス転移温度は $-70 \sim -10^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-55 \sim -25^{\circ}\text{C}$ のものを使用することが出来、高分子物質単独でこれらのガラス転移温度範囲に含まれないものは通常用いられている軟化剤の如き液状添加剤などを配合してもよい。また該高分子物質の添加量は薬物含有の感圧性接着剤層中に60～98重量%の範囲になるように調整するのが好ましく、60重量%以下では以下に述べる水溶性高分子物質又は多糖類との相溶性が悪くなり均一な感圧性接着剤層が得られ難く、更に適用皮膚面への初期接着性が劣る傾向を示す。また98重量%以上では水溶性高分子物質又は多糖類の添加量が少なくなるために吸水性、皮膚透潤性などの効果が期待出来ない恐れが生じる。

本発明にて用いられるエチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質

及び/又は多糖類は、薬物含有の感圧性接着剤層に高い水親和性を付与し、本発明の薬物投与部材を皮膚に貼着した際に湿分を吸収して皮膚湿潤性を高め且つ皮膚密着性を高める作用をするものであり、例えばポリビニルアルコール、変性ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリ(メタ)アクリル酸ナトリウム、ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体の如きエチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、デンプン、プルラン、寒天、デキストリンの如き多糖類などを挙げることが出来、これらは少なくとも一種添加される。また上記水溶性高分子物質及び/又は多糖類の添加量は、薬物含有の感圧性接着剤層中に2～40重量%、好ましくは5～20重量%の範囲で添加するのがよく、これらが粉末状などの固型状態のものは粒径を $300\mu\text{m}$ 以下の粉体に粉砕したのち、そのまま或いは水やアルコール類の如き

溶媒に溶解した溶液状態で添加混合する。

本発明において使用される経皮吸収性薬物は、薬物投与部材を皮膚面上に貼付適用した際に該薬物が経皮的に体内に吸収されるものであれば特に制限はなく、例えば

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾンプロピオンート、フルメタゾン、トリアムシノン、トリアムシノンアセトニド、フルオシノン、フルオシノンアセトニド、フルオシノンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、
ロ) 鎮痛消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル、 β -メントール、カンファー、スリンドック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェンな

ど、

ハ) 催眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、ロラゼパム、ハロペリドールなど、

ニ) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、テオリダジン、ジアゼパム、フルニトラゼパム、クロロプロマジンなど、

ホ) 抗高血圧剤：例えばクロニジン、塩酸クロニジン、ビンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、プフラノール、インデノロール、ブクモロール、ニフェジピンなど、

ヘ) 降圧利尿剤：例えばハイドロサイアザイド、ベンドロフルナサイアザイド、シクロベンチアザイドなど、

ト) 抗生物質：例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、

チ) 麻酔剤：例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

- リ) 抗菌性物質：例えば塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、
- ヌ) 抗真菌物質：例えばペンタマイシン、アムホテリジンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、
- ル) ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステルなど、
- ヲ) 抗てんかん剤：例えばニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど、
- ワ) 冠血管拡張剤：例えばニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビドジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレートなど、
- カ) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、
- ヨ) 鎮痛剤：例えばデキストロメトルファン、テ

ルブタミン、エフェドリン、塩酸エフェドリンなど、

タ) 性ホルモン：例えばプロゲステロン、エストラジオールなど、

レ) 抗鬱剤：例えばドキセピンなど、

ソ) その他：例えば5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモプレシン、ジゴキシン、メトクロプラシド、ドンペリド、スコボラミン、臭化水素酸スコボラミンなど、
 が挙げられ、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することが出来る。上記薬物の添加量は目的とする治療及び／又は投与効果によって異なるが、常温で粘着性を有し、且つ水不溶性の高分子物質100重量部に対して約0.01～20重量部の範囲で含有される。

前記成分からなる薬物含有の感圧性接着剤層を直接的又は下塗り材料などを介して間接的に担持する担持体としては、例えば各種プラスチックフィルム、紙類、不織布、織布、金属箔、又はこれらとプラスチックフィルムとの積層フィルムなど

が挙げられるが、本発明の薬物投与部材を皮膚面に貼着して薬物の経皮吸収による疾患治療を行なうに際し、適用皮膚面の角質層の保水量を高め経皮吸収性を向上させるために上記担持体は実質的に透湿性を有しないものを選択、あるいは組み合わせることによっていわゆるODT効果が得られるようにすることが必要である。

さらに本発明の薬物投与部材から効率よく薬物を放出させるための経皮吸収補助物質として、例えばプロピレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールの如きグリコール類、エチルアルコール、サリチル酸、尿素、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジベート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、鉱油、各種界面活性剤の如き物質を必要に応じて一種類以上添加することが出来る。添加量は皮膚接着力及び凝集力とのバランスを考慮して、水不溶性の高分子物質100重量部に対して0.5～20重

量部の範囲が望ましい。

前記必須成分から構成される薬物含有の感圧性接着剤層は、実質的に水分を含まない形態で製剤化され薬物投与部材を皮膚面に貼付後、皮膚面から分泌される湿分を吸収して画期的な特徴を有するものである。該投与部材の保存はアルミニウム包装などの密封包装が好ましい。

以上に示したように本発明の薬物投与部材は身体の皮膚面に直接貼り付けることにより含有する経皮吸収性薬物を体内へ連続的に供給させ、局所性又は全身性疾患の治療を持続的、且つ有効に行なうことが出来るという効果を奏する。特に必須成分であるエチレン性不飽和二重結合を1個有する単量体からなる水溶性高分子物質及び／又は多糖類は感圧性接着剤層に水性ゲル的特徴、即ち吸水性、皮膚湿潤性、薬物放出性を付与し、更に皮膚から分泌される湿分の吸水作用によって溶解又は膨潤して該接着剤層を可塑化し皮膚面に対する密着性を向上させ、優れた薬理効果を発揮する機能を付与する。また通常のアクリル系皮膚貼付部

材は剥離後、後部材の接着面が油成分や垢などで汚染されて再貼付は困難であったが、本発明の薬物投与部材によれば、薬物投与部材を貼着後、吸水作用によって水性ゲルの性質を有するために粘着性が向上し再貼付が可能であり、含有する薬物を無駄なく有効に使用することが出来る。

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、技術的思想を逸脱しない範囲において種々の応用が可能である。なお実施例中で部とあるのは重量部を示す。

実施例 1

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 96 部、アクリル酸 4 部、酢酸エチル 42.9 部、アソビスイソブチロニトリル 0.2 部を不活性ガス雰囲気下において四つ口フラスコ内に仕込み、内浴温度を 60 ~ 62℃ で攪拌して重合反応を開始させ、反応希釈溶剤の酢酸エチル 190.4 部を滴下して反応を制御しつつ 8 時間重合させ、更に 75 ~ 80℃ に内浴温度を昇温して 3 時間熟成し、重合率 99.3

る薬物含有の膨圧性接着剤層を形成させ、80μm 厚のポリエチレン/エチレン-酢酸ビニル共重合体の複層フィルムに転着して薬物投与部材を得た。

実施例 3

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム（イソブレン含量約 86 重量%）25 部、流動パラフィン 40 部、ラノリン 3 部、脂肪族炭石油側脂（融点 100℃）20 部をトルエン/酢酸エチル混合溶剤（重量比 1/2）65 部にて充分に溶解、混合し高分子物質溶液を得た。

次に該高分子物質溶液の固形分 88 部にクロニジン 5 部を添加混合し充分に溶解させたのち、ヒドロキシプロピルセルロース 7 部を蒸留水 15 部に溶解させた水溶液を添加し、ホモミキサーにて均一に分散させ、50μm 厚のポリプロピレンフィルム上に乾燥後の厚みが 50μm となるように塗布し、90℃ で 7 分間乾燥して薬物投与部材を得た。

比較例 1 ~ 3

比較例 1 ~ 3 は実施例 1 ~ 3 に対応しており、各実施例からポリアクリル酸ナトリウム、ポリビ

ス、30℃ における固形分 30 重量%での溶液粘度 230 ポイズの高分子物質溶液を得た。

次に該高分子物質溶液の固形分 95 部に対して 0.2 部のプロピオン酸クロベタゾールを添加混合し、充分に溶解させたのち、粒径 5 ~ 10μm に粉碎したポリアクリル酸ナトリウム 4.8 部を加え、ホモミキサーにて均一に分散させ、60μm 厚のポリエチレンフィルム上に乾燥後の厚みが 50μm となるように塗布し、80℃ で 7 分間乾燥して薬物投与部材を得た。

実施例 2

トルエン溶液のシリコーン系粘着剤（商品名 KR101-10、信越化学社製）の固形分 85 部に対して 3 部のロラゼパムを溶解させたアセトン溶液 10 部を添加混合し、充分に溶解させたのち、粒径 10 ~ 20μm に粉碎したポリビニルアルコール（ケン化度 98%）12 部を加え、ホモミキサーにて均一に分散させ、80μm 厚のテフロンフィルム上に乾燥後の厚みが 50μm となるように塗布し、80℃ で 7 分間乾燥して常温で粘着性を有す

るフィルム、ヒドロキシプロピルセルロースを除いた以外は各実施例と同様の操作を行ない、水溶性高分子物質又は多糖類を含まない薬物投与部材を得た。

各実施例及び比較例にて得られた薬物投与部材の特性結果を第 1 表に示した。

第 1 表

	吸水率 (%)	水中放出率 (%)		血中濃度 (ng/ml)	移行率 (%)	再貼付性
		1 時間後	6 時間後			
実施例 1	10	7	68	—	17	○
2	4	12	59	120	37	○
3	8	7	54	21	30	○
比較例 1	1	3	51	—	7	△
2	0.5 以下	4	42	35	18	×
3	0.5 以下	1	42	11	14	△

第 1 表中の各特性の測定方法は以下の通りである。
〔吸水率〕：各試料片（4 × 4cm 角）を 25℃ の

水中に浸漬し、30分後の重量増加分を浸漬前の重量にて除し算出した。

〔水中放出率〕：各試料片(4×4cm角)を30℃の水200mlに浸漬、振盪し、1時間後、6時間後に水1mlをサンプリングしてその薬物の含有液を高速液体クロマトグラフィー(UV検出)により測定し、初期薬物含有量を100%とした時の放出率を求めた。

〔血中濃度〕：各試料片(3cmφ)をあらかじめ除毛したラットの腹部に貼付し、8時間後ラットの血液を抜き取り、ガスクロマトグラフィー装置を用いて薬物の血中濃度を測定した。

〔移行率〕：各試料片(3cmφ)をあらかじめ除毛したラットの腹部に貼付し、8時間後各試料片を除去して残存する薬物量を測定し、初期薬物含有量を100%とした時の皮膚移行率を求めた。

〔再貼付性〕：各試料片(4×4cm角)を上腕部内側に24時間貼付したのを除去し、再び同じ試料片を24時間貼付した時の皮膚への接着状態を目視にて判別し、十分に接着しているものを○、

端部へガレを生じたり、途中で脱落するものを△、全く再貼付出来ないものを×とした。

第1表から明らかな如く、本発明の薬物投与部材は皮膚接着性が良好で、吸水率が比較的高く、水中放出率、血中濃度、移行率のいずれも高いものである。なので治療に対して十分な効果を発現するものである。

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 土方 三郎